

И.Н.Бондаренко<sup>1</sup>  
М.Х.Эльхажж<sup>1</sup>  
А.В.Прохач<sup>1</sup>  
В.Ф.Завизион<sup>1</sup>  
К.О.Чебанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

<sup>2</sup> Городская многопрофильная клиническая больница №4, г. Днепропетровск

**Ключевые слова:** рак молочной железы, молекулярная биология, молекулярные подтипы, гетерогенность, персонализированное лечение.

Надійшла: 03.03.2016

Прийнята: 26.03.2016

УДК 616-006.6-091; 616-035.1; 616-039.37

## РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ К ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

**Реферат.** Достижения молекулярной биологии принципиально изменили подходы к системному лечению рака молочной железы. Клинические решения по выбору оптимальных схем лечения принимаются на основе иммуногистохимической и молекулярно-генетических классификаций. Это привело к переходу от эмпирического к индивидуализированному и персонализированному лечению. Основой для таких подходов являются знания об особенностях молекулярной эпидемиологии, гетерогенности, экспрессионных молекулярных подтипах, прогностических и предиктивных биомаркерах рака молочной железы, обсуждаемых в данном обзоре.

Morphologia. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 18-25.

© И.Н.Бондаренко, М.Х.Эльхажж, А.В.Прохач, В.Ф.Завизион, К.О.Чебанов, 2016

✉ oncology@dsma.dp.ua

Bondarenko I.N., Elhajj Mohammad H., Prokhach A.V., Zavizion V.F., Chebanov K.O. Breast cancer. From molecular biology to personified therapy.

**ABSTRACT.** Advances in molecular biology had changed approaches to systemic treatment of breast cancer. Clinical decisions on the choice of optimal treatment regimens are performing on the basis of immunohistochemical and molecular genetic classifications. Their increasing uses have contributed changes of paradigm for cancer treatment - from the empirical to the individualized and personalized. The basis for such approaches is knowledge of molecular epidemiology, heterogeneity of expression of molecular subtypes, prognostic and predictive biomarkers of breast cancer. Breast cancer is a widely heterogeneous disease with 20 histological types, 8, molecular-genetic, 6 genomic subtypes, which are characterized by specific molecular and biochemical properties, different clinical course and different outcomes. Molecular genetic classification, created not on the basis of clinical, anatomical and morphological heterogeneity of tumor cells, and on the basis of their molecular-genetic heterogeneity is widely used in clinical practice. This allowed to separate the patients with breast cancer to molecular 4 subtypes - luminal A, luminal B, HER / 2 positive and triple-negative. The significant role of immunohistochemical tissue tumor markers, estrogen and progesterone receptors, HER / 2-neu, Ki-67, p53 for selection the optimal treatment strategy is analyzing in this review. To increase the effectiveness of breast cancer treatment is possible, using a differentiated and personalized approach based on new molecular genetic classification of breast cancer (gene profiling) or to its analogue - expression classification of breast cancer, based on the principle of diversity of immunohistochemical tumor tissue. Personification of cancer treatment involves a therapy based on the study of individual characteristics of tissue is not only the primary tumor but also its metastases.

**Key words:** breast cancer, molecular biology, molecular subtypes, heterogeneity, personalized treatment.

### Citation:

Bondarenko IN, Elhajj Mohammad H, Prokhach AV, Zavizion VF, Chebanov KO. [Breast cancer. From molecular biology to personified therapy]. Morphologia. 2016;10(1):18-25. Russian.

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женщин во многих странах [1, 2]. По данным Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), в мире каждый год регистрируется 1,1 млн. новых случаев заболевания. Ежегодно от РМЖ погибают более 411 тысяч женщин. Наиболее высокие показатели заболеваемо-

сти зафиксированы в США, Канаде, Франции, Израиле, Швейцарии, странах Прибалтики, самые низкие - в Японии, среднеазиатских и африканских странах [3]. По данным Американского национального онкологического реестра (NCCN), каждая 28-я женщина в США умирает от РМЖ, а каждая 8-я рискует заболеть. Смертность от РМЖ за последние 10 лет выросла более чем в 2,5 раза и заняла первое место по частоте у

женщин [4].

С развитием методов молекулярной биологии принципиально изменился подход к терапии пациентов с РМЖ [5]. Несмотря на эмпирический характер подобной терапии, улучшение результатов было достигнуто за счет дифференцированного подхода, учитывающего рецепторный статус конкретной опухоли (клиническое решение принимается на основании молекулярно-генетической или иммуногистохимической классификации РМЖ) [6]. Вторым важным достижением современной лекарственной терапии РМЖ является создание таргетных препаратов с новым, уникальным, индивидуальным механизмом действия. Таргетная терапия рака также осуществляется с учетом рецепторного статуса опухоли [7].

Исследования в области молекулярной биологии при РМЖ чрезвычайно обширны, что диктует необходимость их систематизации с целью формирования в среде практических онкологов перехода от эмпирического системного лечения РМЖ к индивидуализированному сегодня, и персонализированному в ближайшем будущем. С этой целью нам представляется целесообразным обобщение литературных данных касательно молекулярной эпидемиологии и гетерогенности РМЖ, молекулярно-генетической и иммуногистохимической классификации РМЖ, экспрессионных молекулярных подтипов заболевания, а также прогностических и предиктивных биомаркеров РМЖ.

#### *Молекулярная эпидемиология РМЖ*

В последние годы произошли большие изменения на стыке двух наук – эпидемиологии и молекулярной биологии [8]. Результатом этого синтеза и появления новой науки – молекулярной эпидемиологии – явились четыре основных изменения в развитии профилактической онкологии, которые постепенно меняют все аспекты медицинской практики [9].

Во-первых, высокая пропускная способность генотипирования позволяет сегодня исследовать генетические причины рака не только среди редких семейных случаев, но и в широкой популяции населения.

Во-вторых, методы молекулярной онкоэпидемиологии позволяют оценивать влияние внешних канцерогенов и их метаболитов на процессы, характеризующие ранние стадии канцерогенеза, что позволяет прогнозировать риск развития заболевания.

В-третьих, есть основания думать, что дальнейшее развитие методов молекулярной онкоэпидемиологии позволит осуществлять сверхраннюю диагностику рака.

В-четвертых, методы новой, современной, онкоэпидемиологии позволяют создать молекулярные классификации предраковых заболеваний [10].

Последнее обстоятельство является особенно важным, поскольку составляет основу для дальнейшего изучения гетерогенности рака и создает предпосылки для развития персонализированной терапии [11].

РМЖ представляет собой достаточно большую неоднородную группу опухолей, демонстрирующих широкое клиническое, морфологическое и молекулярно-генетическое разнообразие [12].

#### *Морфологическая гетерогенность РМЖ*

Попытки классифицировать РМЖ по клиническим признакам оказались неудачными, поскольку клинические формы заболевания, включая стадию TNM, не всегда коррелируют с отдаленными результатами лечения [13].

В 1982 г Moll впервые предложил разделять все карциномы молочной железы на «люминальные» и «базальные», в зависимости от уровня экспрессии того или иного цитокератина. В 1987 г Dairkee отметил быстрые рецидивы у больных с базальной карциномой, а Malzahn в 1998 г обратил внимание на тот факт, что базальные карциномы эстроген-негативны, имеют низкую дифференциацию и плохой прогноз [14].

Современная гистопатологическая классификация (ВОЗ, 2003) различает два основных подтипа РМЖ – протоковый рак и дольковый рак [15]. В то же время, классификация предполагает, что существуют еще около 20 основных подтипов РМЖ и 18 незначительных подтипов, причем 70% - 80% всех случаев рака молочной железы не принадлежат ни к протоковой, ни к дольковой карциноме [16].

Инфильтрирующие протоковые и дольковые карциномы включают: слизистый рак, медуллярный рак, папиллярный рак, тубулярный рак, аденокистозный рак, секреторный (ювенильный) рак, апокриновый рак, рак с метаплазией (плоскоклеточного, веретенчатого, хондроидного, остеонидного или смешанного типов).

Наиболее часто (65-80%) встречается инвазивный протоковый рак, который демонстрирует наибольшую морфологическую гетерогенность. Известны, как минимум, 5 типов морфологических структур, отражающих различные пространственные композиции опухолевых клеток. К последним относят альвеолярные, тубулярные, трабекулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток [17].

Морфологическими факторами прогноза являются процентное соотношение канальцев и желез в препарате РМЖ, наличие ядерного полиморфизма и митотический индекс.

Предложенная в последнее время таксонометрическая онтологическая классификация РМЖ [18] различает уже 11 типов мезенхимных клеток в молочной железе. Различные типы морфологических структур, вероятно, представляют функционально отличные опухо-



левые клоны со специфическим микроокружением, распределение и количество которых зависит от принадлежности к молекулярно-генетическому подтипу.

Отдельным специальным гистологическим типом инвазивного рака молочной железы является метапластическая карцинома [19]. Это название является описательным оперативным термином для большой гетерогенной коллекции опухолей с различным гистологическим, клиническим поведением и потенциальным ответом на терапию. Для характеристики метапластической карциномы в литературе используют различные названия - карциносаркома, саркоматозная карцинома, карцинома с саркоматозной стромой, аденосквамозная карцинома, метапластическая опухоль. На долю метапластической карциномы приходится 0,2-5 % всех случаев инвазивного РМЖ [19].

Метапластическая карцинома характеризуется наличием опухолевых клеток, дифференцированных как плоский эпителий, имеющих компоненты мезенхимальной, хрящеподобной, или костной ткани.

Таким образом, РМЖ является чрезвычайно гетерогенным заболеванием с 20 гистологическими типами, 8 молекулярно-генетическими, 6 геномными подтипами, которые характеризуются специфическими молекулярными и/или биохимическими свойствами, различным клиническим течением и различным исходом [20].

Остается открытым вопрос о причинах внутриопухолевой гетерогенности, неизвестны механизмы формирования различных типов морфологических структур, отсутствуют полные данные об их молекулярно-генетической природе.

*Молекулярная гетерогенность и молекулярно-генетическая классификация РМЖ*

Достижения методов молекулярной визуализации, в частности, прочтение и секвенирование генома с помощью техники микрочипов, позволило изучить транскрипционную активность генома раковой клетки и получить индивидуальные экспрессионные профили различных опухолей.

В 2000 г Perou использовал кластерный анализ 465 генов, которые координировались в гибридизационных пробах 8102 мРНК и образовали 5 различных молекулярных подтипов РМЖ. Последние разделились на две подгруппы с положительным статусом рецепторов эстрогенов, формирующих люминальный А и люминальный В подтипы, одну подгруппу с амплификацией гена HER/2-neu (HER/2 позитивная подгруппа) и одну подгруппу базального типа РМЖ, характеризующуюся отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов и второго рецептора эпидермального фактора роста при отсутствии амплификации соответствующих кодирующих генов. Еще

одна подгруппа обозначена как неклассифицируемый РМЖ [6].

Это была первая молекулярно-генетическая онкологическая классификация, созданная не на основе клинико-анатомической и морфологической гетерогенности опухолевых клеток, а по признаку их молекулярно-генетической гетерогенности.

Последующие анализы, проведенные с помощью геномных, транскриптомных и протеомных методов, выявили еще большую молекулярную гетерогенность РМЖ [21].

Так, для люминального подтипа РМЖ геномная и транскриптомная архитектура оказалась наиболее разнообразной – сегодня в рамках одного люминального подтипа насчитывают, как минимум, 10 вариантов с различной комбинацией протоонкогенов. Каждый из многочисленных подтипов демонстрирует различный прогноз и различные сроки отдаленной выживаемости [22].

Не менее гетерогенным оказался “тройной негативный” тип РМЖ. Этот базальный подтип может протекать с иммунным компонентом (иммунная инфильтрация выявляется у 15% больных), экспрессировать рецепторы андрогенов (15%), сопровождаться активацией PI3K, потерей PTEN, потерей TP53 и мутациями гена BRCA1, что наблюдается у 20% больных. Многочисленные мутации в герминогенных генах являются свидетельствами наследственного характера заболевания [22].

Среди HER2 (+) опухолей сегодня различают еще два подтипа. В одной подгруппе была выявлена высокая экспрессия EGFR, HER, EGFR4, во второй подгруппе имела высокая экспрессия кластера генов, характерных для люминального типа, в том числе GATA3, BCL2 и ESR1. Кроме этого, HER2-(+) опухоли имеют высокую частоту мутаций PIK3CA (39%) и более низкую частоту мутаций PTEN. Другие возможные варианты семейства HER включают такие мутации как HER2 и HER3 [23].

Современные методы молекулярной визуализации (т.н. «омические» технологии) не лишены определенных недостатков. Так, для выделения ДНК/РНК из раковой клетки требуется мм<sup>3</sup> или см<sup>3</sup> опухолевой ткани. Однако, эта ткань обычно содержит не только опухолевые клетки с неоднородными молекулярными характеристиками, но и нормальный эпителий, стромальные клетки опухоли, клетки сосудов, клетки воспаления. Вследствие этого, при молекулярном анализе иногда бывает трудно отдифференцировать опухолевую и неопухолевую ДНК. Кроме этого, при «омических» технологиях сравнивают опухолевые клетки друг с другом, а не опухолевые клетки с нормальными клетками [24].

*Иммуногистохимическая классификация и экспрессионные подтипы РМЖ*

Исследование экспрессии генов клетками

РМЖ и их корреляции с фенотипическими проявлениями позволили выделить ряд биологических подтипов РМЖ, которые определяют естественную историю, клинические, патологические и молекулярные свойства опухоли, а также являются ключевыми факторами, определяющими прогноз течения заболевания и эффективность системной лекарственной терапии [25].

Однако, использование трудоемких и дорогостоящих методов генетического анализа в рамках повседневной клинической практики не всегда осуществимо. В 2000 г. Пероу и соавторы использовали микрочипы, чтобы получить индивидуальные экспрессионные профили опухолей, что позволило разделить все карциномы на несколько молекулярных подтипов: две группы с положительным статусом эстрогеновых рецепторов (ER), относящиеся к люминальным подтипам А и В; группу, в избытке экспрессирующую рецепторы HER2; группу, в которой экспрессия генов молочной железы остается в норме, и базальные или "трижды-негативные" опухоли [21].

12-я Международная конференция по раку молочной железы (РМЖ) в St.Gallen (2011) приняла новый подход к планированию терапии РМЖ, основанный на распознавании биологических подтипов. Согласно консенсусу, на основе иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в клетках опухоли (ER и PR), а также рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (Her2/neu, ErbB2) и Ki-67, РМЖ можно классифицировать на 4 подтипа, которые отличаются между собой по прогнозу течения и ответу на медикаментозную терапию.

Таким образом, геномная классификация РМЖ заменена на клинико-патологическую классификацию, основой которой является иммуно-гистохимическое определение основных рецепторов опухолевых клеток - ЭР, ПР, HER2 и Ki-67. Принято считать, что перекрываемость молекулярно-генетической и клинико-патологической классификаций составляет 75%. Появляются все более убедительные клинические данные, основанные на больших статистических выборках, подтверждающие целесообразность учета молекулярных подтипов РМЖ при определении вариантов его системного лечения [26].

#### *Прогностические и предиктивные биомаркеры РМЖ*

Известны клинико-патологические маркеры прогноза РМЖ. К таковым относятся размеры первичной опухоли (категория Т), лимфатическая и сосудистая инвазия, степень дифференциации злокачественных клеток, а также наличие метастазов в регионарных подмышечных лимфатических узлах (категория N) и наличие микрометастазов в костном мозге [27].

Обнаружение опухолевых клеток в костном

мозге на этапе первичной диагностики заболевания является чувствительным прогностическим клинико-морфологическим маркером. Наличие опухолевых клеток в костном мозге обнаруживают у 30% больных операбельным ранним клиническим раком молочной железы. Наличие скрытых раковых клеток в аспирате костного мозга является независимым прогностическим фактором худшей выживаемости, маркером более высокого риска рецидива и смерти.

В современной практике клинические факторы риска опухолевой прогрессии пытаются заменить анализом генной сигнатуры, которую изучают с помощью разнообразных панелей микрочипов [28].

Для ER (+) опухолей существуют панели OncotypeDX, Mammprint и MapQuant, которые предсказывают риск раннего рецидива заболевания. Для этих целей проводят анализ различного количества генов - от 21 до 76 [29].

Риск позднего рецидива ER (+) опухолей проводят по анализу мРНК с помощью генных сигнатур PAM50 risk of recurrence (ROR) и Breast Cancer Index.

Pogue - Geile et al. предприняли попытку предсказать долгосрочные результаты адъювантной терапии HER/2 (+) РМЖ на основе экспрессии панели генов. Панель включала в себя группу генов, характерных для ER (+) раков (ESR1, NAT1, GATA3, CA12, IGF1R) и для HER2 (+) раков (ERBB2, c17orf37, GRB7). При экспрессии генов, характерных для ER (+) опухолей результаты терапии больных с HER2 (+) опухолями были наихудшими. Прогностическая сила исследования очень высокая - ( $p < 0,001$ ) [30].

Альтернативным методом оценки прогноза заболевания и эффективности терапии являются иммуногистохимические онкомаркеры.

*Иммуногистохимические тканевые онкомаркеры* делят на прогностические (оценивают риск рецидива или смерти) и предсказательные (предсказывают эффективность какого-либо вида терапии) [31].

Прогностические онкомаркеры базируются на биологии опухоли, коррелируют с продолжительностью жизни больных независимо от вида проводимого лечения, разделяют больных по степени риска рецидива или смерти. В свою очередь, предсказательные маркеры отражают взаимосвязь между биологией опухоли и лечением, коррелируют с частотой объективного ответа независимо от прогноза, разделяют больных по чувствительности к различным видам лечения.

Некоторые прогностические маркеры могут быть одновременно и предсказательными (рецепторы эстрогенов в ткани опухоли свидетельствуют о более благоприятном прогнозе заболевания и чувствительности к гормональному лечению; HER/2 рецептор свидетельствует о пло-



хом прогнозе и одновременно о чувствительности к трастузумабу) [32].

#### *Рецепторы эстрогенов*

Существует два вида рецепторов эстрогенов (ER) - ER-alpha и ER-beta [21]. Совместная экспрессия двух видов рецепторов определяется в большинстве опухолей, однако только повышенная экспрессия ER-alpha коррелирует с хорошим клиническим прогнозом и чувствительностью к гормональной терапии (антиэстрогены, ингибиторы ароматазы). Кроме этого, экспрессия рецепторов эстрогена коррелирует с другими маркерами хорошего прогноза (меньший размер опухоли, меньшее количество клеток S-фракции, диплоидия). Повышенная экспрессия ER-beta коррелирует с анеуплоидией [33].

Экспрессия рецепторов эстрогенов в опухолевой клетке является практически единственным молекулярным тестом чувствительности опухоли к гормональной терапии, а количественное содержание стероидных рецепторов в опухоли имеет большое прогностическое значение [34].

#### *Рецепторы прогестерона*

Прогностическая и предиктивная ценность прогестероновых рецепторов в клетках РМЖ значительно ниже. Проведенные исследования (например, мета-анализ EBCTCG 1998) свидетельствуют, что сама по себе экспрессия рецепторов прогестерона в опухолевых клетках (без экспрессии рецепторов эстрогена) не является основанием для проведения гормонотерапии при РМЖ. В то же время, крупное рандомизированное исследование, проведенное Bardou с соавт. (2003), показало, что одновременная экспрессия рецепторов ЭР и обладает большей предиктивной значимостью, чем только экспрессия ЭР [34].

#### *Рецепторы HER2-neu*

Рецептор EGFR (receptor epidermal growth factor) является вторым членом суперсемейства трансмембранных рецепторов эпидермального фактора роста, в которые входят рецепторы EGFR/ErbB1/HER1, ErbB2/HER2 (HER2/neu), ErbB3/HER3 и ErbB4/HER4. Все четыре рецептора HER имеют общую структурную организацию. Внеклеточный (экстрацеллюлярный) домен, отвечает за связь с лигандом и взаимодействие с другими рецепторами данного семейства [36]. Трансмембранный домен отвечает за промежуточную передачу сигнала. Внутриклеточный тирозинкиназный домен запускает каскад реакций, необходимых для конечной реализации действия рецептора [36].

Гиперэкспрессия Her-2 в опухолевой клетке является результатом генной амплификации, которая наблюдается у 15-25% больных раком молочной железы. Гиперэкспрессия Her-2 приводит к активации внутриклеточных сигнальных каскадов MAPK, PI3/Akt, JAK/STAT и усилению

процессов клеточной пролиферации, ангиогенеза и метастазирования [36].

Выявление гиперэкспрессии этого рецептора в опухолевой клетке осуществляют с помощью иммуногистохимического метода, флуоресцентной гибридизации *in situ* или хромосомной гибридизации *in situ*.

HER/2 является одновременно прогностическим и предиктивным онкомаркером [37].

#### *Ki-67*

Ki-67 является негистоновым белком. Этот маркер пролиферации обнаруживается во всех клетках, вышедших из фазы покоя G0 клеточного цикла. Уровень экспрессии Ki-67 позволяет судить о пролиферативном потенциале опухоли, поскольку выявляет клетки, находящиеся и в процессе подготовки к делению, и в фазе митоза [30].

Экспрессия Ki-67 различна по интенсивности в разные фазы клеточного цикла. Максимум экспрессии белка Ki-67 достигается в митозе; в G1-фазе клеточного цикла содержание белка снижается; в течение S- фазы нарастает и достигает максимума к следующему митозу. В фазе G0 экспрессия Ki-67 отсутствует. Период полужизни протеина составляет 60-90 мин [30].

В тканях с нормальными клетками или клетками, расположенными в непосредственной близости к фиброаденомам, экспрессия Ki-67 очень низкая – около 3%. Ki-67 практически отсутствует в ER-позитивных здоровых клетках, однако это свойство теряется при раке [38]. Многие исследования свидетельствуют, что Ki-67 имеет самостоятельное независимое прогностическое значение при РМЖ [38]. Несмотря на повсеместное использование Ki-67 с целью прогнозирования клинического течения опухоли, стандартных градаций разделения по этому маркеру на новообразования с высокой и низкой пролиферативной активностью до сих пор нет. Одни исследователи принимают за точку отсчета наличие 14% Ki-67-положительных клеток, другие - 20%, третьи - 30%; для прогнозирования клинического течения заболевания принято также разделение на группы 20; 40 и > 40% Ki-67 экспрессирующих клеток. Высокий риск развития рецидива заболевания имеют пациентки, с экспрессией Ki-67 более чем в 50% клеток.

#### *Индекс митотической активности*

О прогностическом значении скорости опухолевой пролиферации (обычно она оценивалась с помощью моноклональных антител Ki-67 или подсчета количества опухолевых клеток в S-фазе) давно известно онкологам [38]. Для этого определяют абсолютное количество митозов в 10 полях зрения по периферии образцов тканей опухолей молочной железы.

Доказано, что при отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах (No), размер опухоли (категория T) и митотический индекс являются

независимыми прогностическими факторами, влияющими на отдаленный прогноз [30]. Исследователи из Голландии Van Diest, Baak JPA и коллеги подсчитали абсолютное количество митозов в 10 полях зрения по периферии 2500 образцов опухолей молочной железы и подсчитали прогностическое значение индекса митотической активности (MAI) у 586 оперированных больных раком молочной железы с отсутствием метастазов в подмышечных лимфоузлах (No), не получавших системной терапии. Оказалось, MAI, как и размер опухоли является независимым прогностическим фактором, характеризующим продолжительность жизни больных. Среди больных с индексом митотической активности MAI < 10, умерли от рака молочной железы за период наблюдения 6,1%, в то время как в группе больных с MAI ≥ 10 умерло 28,3%, что почти в 5 раз выше.

#### p53

Основными биологическими эффектами активированного p53 являются задержка клеточного цикла в конце фазы G1, что в зависимости от силы раздражителя приводит к репарации ДНК или к инициации апоптоза. В 1989 г. было обнаружено, что ген, кодирующий синтез белка p53 (TP53), в клетках различных злокачественных опухолей человека инактивируется. Мутации TP53, приводящие к инактивации p53, наблюдаются в 30% случаев карцином грудной железы [39].

Описано около 1400 мутаций TP53 при РМЖ. Большинство этих мутаций полностью или частично инактивируют p53. Накапливаемый в ядре мутантный белок p53 (мр53) определяется иммуногистохимическим методом.

Метилирование гена TP53 при РМЖ может выступать в качестве альтернативного механизма инактивации белка p53, и ассоциировано с инвазивностью опухолевого процесса [39].

Гиперэкспрессия белка p53 чаще всего ассоциируется с неблагоприятными факторами прогноза течения РМЖ, а именно: ER- и PR-отрицательным статусом опухолей, гиперэкспрессией Her2/neu, высоким митотическим индексом, низкой степенью дифференцировки, что клинически выражается низкой общей и безрецидивной выживаемостью.

Мутации p53 неравномерно распределены между различными молекулярными подтипами: в 10–20% случаев эта аномалия встречается при люминальном А, в 13–31% - при люминальном Б, в 22–71% - при Her2 и в 36–82% - при трижды негативном подтипе РМЖ. При базальноподоб-

ном варианте трижды негативного РМЖ мутации p53 выявляются в 90–95%. Результаты более 25 исследований с участием свыше 6000 пациентов указывают на неблагоприятный прогноз течения РМЖ у больных с мутациями TP53 [40].

Пациенты с люминальным фенотипом и высокой митотической активностью клеток (Ki-67 > 14%) опухоли, согласно рекомендациям Сент-Галленского конгресса по лечению РМЖ (2011), относят к т.н. люминальному В, Her2/neu-негативному молекулярному подтипу РМЖ [32].

В целом, прогностические биомаркеры связаны с такими процессами, как опухолевая клеточная пролиферация, дифференцировка, ангиогенез, инвазия и метастазирование. Эти биомаркеры позволяют предсказывать характер течения болезни и выживаемость, но не могут предсказать эффективность противоопухолевой терапии.

Предиктивные биомаркеры позволяют предсказывать клинический эффект, длительность безрецидивного периода и общую выживаемость в зависимости от проводимой терапии. Некоторые биомаркеры могут предсказывать токсичность различных видов планируемого лекарственного лечения [31].

#### Заключение

РМЖ демонстрирует внутриопухолевую гетерогенность (различная клональная иерархия опухолевых клеток) и межопухолевую гетерогенность (многочисленные молекулярно-генетические субтипы опухоли у различных пациентов).

Достижения молекулярной онкологии привели к изменению общепринятой парадигмы противоопухолевой терапии в пользу проведения персонифицированной терапии рака. Данная парадигма основана на проведении молекулярного профилирования опухоли, выявлении предиктивных онкомаркеров, изученных в тканях индивидуальной первичной опухоли и ее наиболее значимых клинических метастазах.

Повысить эффективность терапии РМЖ можно, используя дифференцированный и персонифицированный подход, основанный на новой молекулярно-генетической классификации РМЖ (профилирование генов) или на ее аналоге – экспрессионной классификации РМЖ, в основу которой положен принцип иммуногистохимического разнообразия опухолевой ткани. Персонификация противоопухолевого лечения предполагает проведение терапии, основанной на изучении индивидуальных особенностей тканей не только первичной опухоли, но и ее метастазов.

#### Литературные источники

#### References

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians.

2013;63(11):1.

2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Glob-



- al cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55:74-108.
3. Quinn M, Wood H, Cooper N, authors. *Cancer Atlas of the United Kingdom and Ireland 1991–2000*. London: ONS; 2005. 68 p.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2): 71-96.
5. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
6. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10869-74.
7. Mishra A, Verma M. Cancer Biomarkers: Are We Ready for the Prime Time? *Cancers*. 2010;2(1):190-208.
8. Chekhun VF, Buchinska LG, Glushenko LG. [Features of functional onkogene as the foundation of modern diagnosis and treatment of patients with malignant tumors]. *Oncologiya*. 2009; 11 (1): 55–8. Ukrainian.
9. McPherson K, Steel CM, Dixon JM ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2010; 321: 624-8.
10. Dunning, AM, Healey CS, Pharoah PD, Teare MD, Ponder BA, Easton DF. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8: 843-54.
11. Chekhun VF, Zhylchuk VE, Lukyanova NY. Expression of drug resistance proteins in triple-receptor-negative tumors as the basis of individualized therapy of the breast cancer patients. *Exp Oncol*. 2009; 31 (2):123–4.
12. Letyagin VP, Visotska VP, Legkov AA, Pogodina EM, authors. [Treatment of malignant and non-malignant diseases of breast]. Moscow: Rondo; 1997. 287 p. Russian.
13. Fritz AG, editor. 3rd. Geneva: World Health Organization. International Classification of Diseases for Oncology: ICD-O; 2010. 48 p.
14. Ehemann CR, Shaw KM, Ryerson AB, Miller JW. The changing incidence of in situ and invasive ductal and lobular breast carcinomas: United States, 1999–2004. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2005;18 (6): 1763–9.
15. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, authors. *WHO Classification of Tumours of the Breast 4th*. Lyon: IARC Press; 2012. 52 p.
16. Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003. 53 p.
17. Elston CW, Ellis IO. Pathologic prognostic factors in breast cancer. The value of histological grades in breast cancer. Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19:403-10.
18. Sandro S, Ankita T, Ayse E, Bin W, Terri W, Rong Hu, Chuck H, McNamara G, Schwede M. Taxonomy of breast cancer based on normal cell phenotype predicts outcome. *J Clin Invest*. 2014;124(2):859-70.
19. Rayson D, Adjei AA, Suman VJ, Wold LE, Ingle JN. Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. *Annals of Oncology*. 1999; 10(4):413-9.
20. Galea MH, Blamey RW, Elston CE. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992; 22:207-19.
21. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:10869-74.
22. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev*. 2012; 38:698–707.
23. Curtis, C. et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 2012; 486: 346-52.
24. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101:736-50.
25. Geyer FC, Reis-Filho JS. Microarray-based gene expression profiling as clinical tool for breast cancer management: are we there yet? *Int J Surg Pathol*. 2009; 17:285-302.
26. Parker JS, Mullins M, Cheang MC. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009; 27:1160-7.
27. Makretsov NA, Huntsman DG, Nielsen TO. Hierarchical clustering analysis of tissue microarray immunostaining data identifies prognostically significant groups of breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:6143-51.
28. Zardavas D, Pugliano L, Piccart M. Personalized therapy for breast cancer: a dream or a reality? *Future Oncol*. 2013;9:1105-19.
29. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, Livasy C, Carey LA, Reynolds E, Dressler L. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006; 7:96.
30. Sun J, Wei W. Associations and indications of Ki67 expression with clinicopathological parameters and molecular subtypes in invasive breast cancer: A population-based study. *Oncol Lett*. 2015;10(3):1741-8.
31. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Martiat P, Fox SB, Harris AL, Liu ET. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100:10393-8.
32. Alymani NA, Smith MD, Williams DJ, Petty RD. Predictive biomarkers for personalised anti-

cancer drug use: Discovery to clinical implementation. *Eur J Cancer*. 2010;46:869-79.

33. Bernardo V, Lourenço SQ, Cruz R, Monteiro-Leal LH, Silva LE, Camisasca DR, Farina M, Lins U. Reproducibility of immunostaining quantification and description of a new digital image processing procedure for quantitative evaluation of immunohistochemistry in pathology. *Microsc Microanal*. 2009;15:353-65.

34. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node-negative breast cancer patients: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol*. 1988;6(7):1076-87.

35. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol*. 1988;15(2):20-5.

36. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer*. 2009;9 (7):463-75.

37. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235(4785):177-82.

38. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7212-20.

39. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ: Surfing the p53 network. *Nature*. 2001;408:307-10.

40. Done SJ, Eskandarian S, Bull S, Redston M, Andrulis IL. P53 mis- sense mutations in microdissected high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:700-4.

**Бондаренко І.М., Ельхажж М.Х., Прохач А.В., Завізіон В.Ф., Чебанов К.О. Рак молочної залози. Від молекулярної біології до персоніфікованої терапії.**

**Реферат.** Досягнення молекулярної біології принципово змінили підходи до системного лікування раку молочної залози. Клінічні рішення щодо вибору оптимальних схем лікування приймаються на основі імуногістохімічної та молекулярно-генетичних класифікацій. Це призвело до переходу від емпіричного до індивідуалізованого і персоніфікованого лікування. Основою для таких підходів є знання про особливості молекулярної епідеміології, гетерогенності, експресійних молекулярних підтипів, прогностичних і предиктивних біомаркерів раку молочної залози, що обговорюються в даному огляді.

**Ключові слова:** рак молочної залози, молекулярна біологія, молекулярні підтипи, гетерогенність, персоніфіковане лікування.